



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 196 38 839 A 1**

⑳ Aktenzeichen: 196 38 839.2
㉑ Anmeldetag: 21. 9. 96
㉒ Offenlegungstag: 26. 3. 98

⑤① Int. Cl.⁸:
G 01 N 21/27
G 01 N 21/47
G 01 N 33/483
A 61 B 5/00
A 61 B 6/00
A 61 B 5/14

DE 196 38 839 A 1

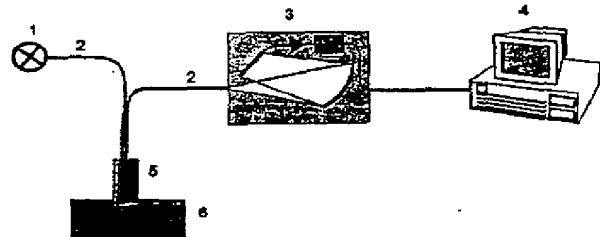
⑦① Anmelder:
Friedrich-Schiller-Universität Jena, 07743 Jena, DE

⑦② Erfinder:
Rommeiß, Sascha, Dr., 07743 Jena, DE; Fischbacher,
Christoph, 07747 Jena, DE; Jagemann, Kay-Uwe,
07749 Jena, DE

Der Inhalt dieser Schrift weicht von den am Anmeldetag eingereichten Unterlagen ab

⑤④ Verfahren zur Bestimmung der Entstehungszeit von Hämatomen

⑤⑦ Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Bestimmung der Entstehungszeit von Hämatomen für Anwendungen in der rechtsmedizinischen Technik. Das Hämatomalter wird durch Auswertung von Meßergebnissen, die nur zu einer Zeit aufgenommen werden müssen, mit hinreichender Genauigkeit bestimmt.
Für die Bestimmung des Hämatomalters werden spektralfotometrische Meßdaten vom Hämatom und vergleichsweise von benachbarten unversehrten Hautstellen ausgewertet. Dabei werden die spektralen Anteile des Hämoglobins und seiner Abbauprodukte, insbesondere Bilirubin und weitere Metabolite des Hämoglobins, mit Referenz-Meßdaten von Hämatomen mit bekannter Entstehungszeit und bekanntem Entwicklungsverlauf vorzugsweise rechentechnisch verglichen.



DE 196 38 839 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 01.98 802 013/313

8/27

Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Bestimmung der Entstehungszeit von Hämatomen und findet speziell Anwendung in der rechtsmedizinischen Technik. Die medizintechnische Ermittlung der Entstehungszeit einer Hautunterblutung ist häufig ausschlaggebend für die Beweisführung bei Straftaten mit Körperverletzungen. So stellt sich u. a. häufig die Frage nach der Zeit von Gewalteinwirkungen bei körperlichen Mißhandlungen, oder auch nach Körperverletzungen, infolge deren der Verletzte nicht mehr ansprechbar ist, z. B. bei Bewußtlosigkeit nach Schädelverletzungen, sowie bei unterschiedlichen Angaben zur Entstehungszeit eines Hämatoms. Die allgemeinen strafrechtlichen Anforderungen an die Beweisführung verlangen auch in derartigen Fällen ein nachprüfbares und objektives Verfahren zur Bestimmung des Alters eines Hämatoms.

Die Einschätzung des Alters von Hämatomen wird gegenwärtig vom untersuchenden Sachverständigen in der Praxis subjektiv aufgrund farblicher Hämatomveränderungen vorgenommen und wird von Faktoren wie Lokalisierung und Intensität des Hämatoms und individuellen optischen Eigenschaften der Haut beeinflusst. Die Genauigkeit der Einschätzung erfordert viel Erfahrung, ist äußerst schwierig und verlangt "größte Zurückhaltung" in der Bewertung (S. Berg, Vitale Reaktionen und Zeitschätzungen, in: B. Mueller (Hrsg.), Gerichtliche Medizin, Springer, Berlin 1975).

Tutsch-Bauer et al. berichteten 1981 über Altersbestimmungen künstlich gesetzter Hämatome aufgrund der visuell festgestellten farblichen Veränderungen. Sie kamen zu dem Schluß, daß eine vorsichtige Aussage über das Alter eines Hämatoms auch ohne Kenntnis näherer Umstände auf Grund des Farbbildes möglich ist [E. Tutsch-Bauer et al., Untersuchungen zur Altersbestimmung an künstlich gesetzten Hämatomen, Beitr. gerichtl. Med. 39, 83 (1981)]. Eine genaue Alterseinschätzung gelang ihnen jedoch im Einzelfall nicht. Zur Objektivierung der Altersbestimmung von Hämatomen ist neben der histologischen Bestimmung der Blutabbauprodukte [W. Janssen, Forensic Histopathology, Springer, Berlin 1984] eine nichtinvasive Bestimmung an Hand der spektralen Änderung des Hämatoms mit der Zeit ein möglicher Weg. Aufbauend auf Untersuchungen von Lins zur farblichen Charakterisierung der Haut [G. Lins, Remissionsmessungen zur farblichen Charakterisierung der lebenden menschlichen Haut, Beitr. gerichtl. Med. 25, 271 (1969); G. Lins, K. Hampe, Das remissionsanalytische Hautfarbbild von artefiziellen Blutergüssen, Beitr. gerichtl. Med. 27, 232 (1970);] führten Klein et al. [A. Klein, D. Schweitzer, I. Schotte, C. Wolf, Spektrometrie zur Hämatomaltersbestimmung beim Lebenden, Beitr. gerichtl. Med. 50, 2235 (1992)] spektrometrische Messungen an Hämatomen im Spektralbereich von 430 ... 700 nm durch. Die mittels Diskriminanzanalyse ausgewerteten Ergebnisse zeigten die prinzipielle Eignung von spektrometrischen Messungen für die in vivo Bestimmung des Hämatomalters, jedoch gelang eine sichere zeitliche Zuordnung im Einzelfall auch nicht. Weitere Untersuchungen wurden mit einem tragbaren Zwei-Wellenlängenphotometer durchgeführt ($\lambda_1 = 460$ nm, $\lambda_2 = 557$ nm), wobei aus mehreren aufeinanderfolgenden Messungen auf die Abbaukinetik des Hämatoms geschlossen wurde. Der zeitliche Abstand zwischen den Messungen mußte mindestens mehrere Stunden betragen, damit zeitliche Veränderungen registriert werden können. Diese Information diente anschließend zur Extrapolation auf die Entstehungszeit [Klein, A., Rommeiß, S., Fischbacher, Ch., Jagemann, K.-U., Danzer, K.: Estimating the age of hematomas in living subjects based on spectrometric measurements, in: The wound healing process — forensic pathological aspects —, Rechtsmedizinische Forschungsergebnisse Band 13, Oehmichen, M., Kirchner (Hrsg.), Verlag Schmidt-Römhild, Lübeck 1996]. Nach der Gleichung

$$Q_{557nm,470nm} = \frac{\lg \left(\frac{R_{H\text{emat},557nm}}{R_{H\text{emat},557nm}} \right)}{\lg \left(\frac{R_{H\text{emat},470nm}}{R_{H\text{emat},470nm}} \right)}$$

wird aus den gemessenen Intensitäten der Remissionen R des Hämatoms und der benachbarten Haut für mindestens drei verschiedene Meßzeiten der Quotient Q berechnet. In einem weiteren Auswertungsschritt wird aus der erhaltenen Ausgleichsgerade mit negativer Steigung durch Extrapolation auf $Q = 1$ die Entstehungszeit des Hämatoms berechnet. Die Zuverlässigkeit der Altersbestimmung hängt hauptsächlich vom Volumen, der Lokalisierung und des Alters des Blutextravasats ab.

Ferner ist an sich bekannt, daß für die Bestimmung von Konzentrationen und Gehalten in der Analytischen Chemie Verfahren existieren, die das gesamte Spektrum für die Auswertung heranziehen. Hierdurch wird eine wesentlich größere Zuverlässigkeit erreicht und Phänomene wie wechselnde Basislinien können eliminiert werden.

Bei komplexen realen Kalibrationsproblemen sind meist nicht alle Komponenten des Systems bekannt. In diesen Fällen wird das ("inverse") Regressionsmodell

$$c = Xb + e_c \quad (1)$$

verwendet, wobei X eine $m \times n$ Matrix aus m Spektren mit n diskreten Wellenlängen mit bekannten zugehörigen Konzentrationen c_i ($i = 1 \dots m$) ist. Der Parametervektor b wird bei der Kalibration bestimmt und wird für die späteren Vorhersagen unbekannter Konzentrationen verwendet. Die Voraussetzung für zuverlässige Vorhersagen ist, daß sämtliche spektralen Variationen, die durch interferierende Substanzen, aber auch durch Phänomene wie Basisliniendrift verursacht werden, im Trainingssatz für die Kalibration berücksichtigt wurden. Der Vektor e_c enthält die Residuen der Konzentrationen. Es wird davon ausgegangen, daß die Spektrenmatrix X und der Vektor der Konzentrationen c zentriert wurden, also:

$$X = X_0 - I\bar{x}' \text{ und } c = c_0 - I\bar{c}' \quad (2)$$

Bei der PLS (Partial least-squares Regression) wird die Spektrenmatrix X repräsentiert durch:

$$X = TP + E_x \quad (3)$$

wobei P die $a \times n$ Matrix der Faktorladungen und T die orthogonale $m \times n$ Scorematrix ist. E_x ist die Matrix der spektralen Residuen, die nicht durch das Modell beschrieben werden. Die Zerlegung der Spektrenmatrix wird so durchgeführt, daß die Korrelation von P mit dem Konzentrationsvektor c für jeden der a PLS-Faktoren maximal ist. T entspricht den Intensitäten im neuen Koordinatensystem der a PLS-Faktoren und ist über

$$c = Tq + e_c \quad (4)$$

mit dem Konzentrationsvektor c verknüpft. Durch die Orthogonalität von T ist die least-squares Bestimmung des Parametervektors q in Gl. 4 ohne Schwierigkeiten möglich. Die Residuen können für die Diagnose der Spektren bei der Kalibration und der Vorhersage verwendet werden, da sie die Information enthalten, ob sich ein bestimmtes Spektrum signifikant von den Spektren des Kalibrationssatzes unterscheidet. Der hier zur Berechnung von P und T verwendete Algorithmus ist beschrieben in [Höskuldsson, A.: PLS regression methods, J. Chemometrics 2, 211 (1988)]. Für Kalibrationen finden desweiteren Künstliche Neuronale Netze (artificial neural networks, ANN) Anwendung [Gemperline, P.J., Long, J.R., Gregoriou G.: Nonlinear multivariate calibration using principal component regression and artificial neural networks, Anal. Chem. 63, 2313 (1991)]. Als neuronale Netze werden informationsverarbeitende Systeme bezeichnet, die aus einer großen Anzahl einfach aufgebauter Verarbeitungseinheiten, den sogenannten Neuronen, bestehen. Diese senden sich Informationen über gerichtete Verbindungen zu. ANN sind stark idealisierte Modelle biologischer neuronaler Netze. Abhängig von der Architektur und den verwendeten Lernregeln werden bei den ANN verschiedene Typen unterschieden. Bei den ANN vom RBF (radial basis functions)-Typ wird die Möglichkeit genutzt, nichtlineare Zusammenhänge durch eine Linearkombination nichtlinearer Basisfunktionen (z. B. Gauß-Funktion) approximieren zu können [Cichocki, A., Unbehauen, R.: Neural Networks for Optimization and Signal Processing, Wiley, Chichester 1993]. Die Zentren der Basisfunktionen (Gewichtsmatrix $W^{[1]}$) können über einen forward-Selektionsalgorithmus gewählt werden [Chen, S., Cowan, C.F.N., Grant, P.M.: Orthogonal Least Squares Learning Algorithm for Radial Basis Function Networks: IEEE Transaction Neural Networks, 2, 302 (1991)]. Die Berechnung der Ausgangsgewichte, der Netzeingänge und der Aktivierungszustände erfolgt in folgenden Schritten: Berechnung der Netzeingänge der verdeckten Schicht

$$net_j = \sqrt{\sum_{i=1}^k (x_i - w_j^{[1]})^2}, \quad (5)$$

wobei $W^{[1]}$ die $k \times n$ Gewichtsmatrix ist, Berechnung der Aktivierungszustände mit der Gauß-Funktion mit dem Skalierungsparameter r

$$H = \exp\left(-\left(\frac{net}{r}\right)^2\right) \quad (6)$$

und des $k \times l$ Gewichtsvektors der Ausgangsschicht

$$w^{[2]} = H^+ c \quad (7)$$

Konzentrationsvektor c ($m \times 1$). Der Vorhersageschritt erfolgt mit

$$\hat{c} = H^+ w^{[2]} + e_c \quad (8)$$

Aufgabe der Erfindung ist es, das Alter eines Hämatoms objektiver, genauer und insbesondere ohne mehrfache Untersuchungen diagnostischer Art sowie ausschließlich auf Grund von Meßdaten zu bestimmen, die nur zu einer Zeit aufgenommen wurden.

Diese Aufgabe wird dadurch gelöst, daß die Bestimmung der Entstehungszeit des Hämatoms aus spektralfotometrischen Meßdaten vom Hämatom, vorzugsweise von dessen Randzonen, über den Spektralbereich von ca. 400 nm bis ca. 1000 nm in diffuser Reflexion ermittelt wird.

Erfindungsgemäß dienen die über den besagten Spektralbereich gemessenen spektralen Anteile des Hämoglobins und seiner Abbauprodukte, insbesondere Bilirubin und weitere Metabolite des Hämoglobins, als Maß für die Altersbestimmung des Hämatoms. Die Bestimmung der Hämatom-Entstehungszeit beruht dabei auf einem Vergleich der vorgenannten Meßwerte mit vorliegenden Referenzergebnissen von Hämatomen mit bekanntem

Entstehungszeitpunkt und Entwicklungsverlauf. Die spektralen Anteile des Hämoglobins und seiner Abbauprodukte können über an sich aus der Analytischen Chemie zur Konzentrationsmessung bekannte multivariate Kalibrierungsmethoden ermittelt werden. Zur Kalibrierung des Neuronalen Netzes und der PLS wird als Voraussetzung der Methode ein entsprechend großer Datensatz mit Remissionsspektren von Hämatomen mit bekannter Entstehungszeit genutzt. Mit dem Verfahren wurde der Nachweis erbracht, daß eine hinreichend genaue Bestimmung der Hämatom-Entstehungszeit aus Meßdaten, die nur zu einer Zeit vom Hämatom aufgenommen worden sind, möglich wird. Auf diese Weise entfallen diagnostische Untersuchungen, insbesondere zur Feststellung zeitlicher Veränderungen am Hämatom, welche gewisse zeitliche Abstände zwischen den Untersuchungen erfordern und zusätzliche Belastungen auf medizinischer Seite als auch des Betroffenen mit sich bringen würden.

Zur weiteren Erhöhung der Genauigkeit einer Aussage über die Hämatomaltersbestimmung ist es vorteilhaft, spektralfotometrische Meßdaten, die nicht nur vom Hämatom selbst, sondern auch von dem Hämatom benachbarten und unversehrten Hautstellen (zeitgleich aufgenommen) vorliegen, auszuwerten. Dadurch können individuelle Eigenschaften an der Hautstelle, wie z. B. unterschiedliche individuelle und lokale Hautpigmentierung, in ihrem Einfluß auf die Hämatomaltersbestimmung ausgeschlossen werden. Aus den beiden lokalen Meßergebnissen (Kurvenverläufen) wird der Quotient und nachfolgend der Logarithmus gebildet. Die Altersbestimmung des Hämatoms geht in diesem Fall von dem quasi hautbezogen korrigierten Meßverlauf aus. Darüber hinaus ist es zweckmäßig, zur Erhöhung der Reproduzierbarkeit der Hämatomaltersbestimmung die besagte Auswertung der Meßdaten für mehrere Stellen des Hämatom(rand)bereiches und der benachbarten unversehrten Hautstellen sowie ggf. mehrfach nacheinander durchzuführen.

Die Erfindung soll nachstehend anhand eines in der Zeichnung dargestellten Ausführungsbeispiels näher erläutert werden. Es zeigen:

Fig. 1 Anordnung für spektralfotometrische Messungen im VIS/NIR in diffuser Reflexion,

Fig. 2 Remissionsspektren eines artefiziellen Hämatoms (Unterarm, RO4) für verschiedene Hämatomalter, lampenkorrigiert und nach $\log(1/R)$ transformiert

Fig. 3 Typische Absorptionsspektren von Bilirubin und Oxyhämoglobin.

Fig. 4 Vorhergesagtes Hämatomalter gegen gemessenes Hämatomalter für die Messung aus Fig. 2, RMSP = 4,8 h.

In Fig. 1 ist schematisch eine an sich bekannte Anordnung für spektralfotometrische Messungen im VIS/NIR in diffuser Reflexion dargestellt. Diese Anordnung liefert Hämatom-Meßdaten, die zur erfindungsgemäßen Bestimmung der Entstehungszeit des Hämatoms herangezogen werden.

Die breitbandige Strahlung einer Halogenlampe 1 (Wolframhalogenlampe) gelangt über ein erstes Glasfaserbündel 2 zu einem Meßkopf 3 der als Handgerät aufgebauten Anordnung. Der Meßkopf 3 wird auf eine Hautzone 4 (Hämatom oder benachbarte unversehrte Hautstelle) aufgesetzt, so daß die Hautzone 4 über das Glasfaserbündel 2 mit dem Licht der Halogenlampe 1 bestrahlt wird. Das von der Hautzone 4 diffus reflektierte Licht wird über ein zweites Glasfaserbündel 5 zu einem Diodenarrayspektrometer 6 geleitet, das mit einer rechentechnischen Auswerteeinheit 7 in Verbindung steht. In dem Diodenarrayspektrometer 6 werden Spektralmessungen über den Spektralbereich von ca. 400 nm bis ca. 1000 nm durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Spektralmessungen werden der rechentechnischen Auswerteeinheit 7 zugeführt, in welcher die spektralen Anteile des Hämoglobins und seiner Abbauprodukte, insbesondere Bilirubin und weitere Metabolite des Hämoglobins, ausgewertet werden. Die Ermittlung dieser spektralen Anteile erfolgt durch Anwendung an sich zur Konzentrationsmessung aus der Analytischen Chemie bekannter multivariater Kalibrierungsmethoden (siehe eingangs angegebene Beschreibung zum Stand der Technik). In der rechentechnischen Auswerteeinheit 7 sind typische Spektralverläufe von Hämatomen bekannten Alters gespeichert. Zur Altersbestimmung werden die spektralen Meßergebnisse des betreffenden Hämatoms hinsichtlich der spektralen Anteile des Hämoglobins und seiner Abbauprodukte, insbesondere Bilirubin und weitere Metabolite des Hämoglobins, mit diesen vorhandenen Referenzverläufen verglichen.

In Fig. 3 sind typische Absorptionsspektren von Bilirubin und Oxyhämoglobin dargestellt.

Zur Bestimmung des Hämatomalters werden mit der beschriebenen Meßanordnung (Fig. 1) Remissionsspektren im Wellenlängenbereich von ca. 400 nm bis etwa 1000 nm an Hämatomen und benachbarten unversehrten Hautstellen aufgenommen. Es werden jeweils fünf Spektren registriert.

Fig. 2 zeigt die gemittelten Spektren eines Hämatoms für den Zeitraum von 39 h bis 108 h. Die Bereiche der Absorptionsmaxima von Hämoglobin und Bilirubin sind besonders gekennzeichnet. Die mit zunehmenden Hämatomalter abnehmende Lichtdämpfung im Bereich der Hämoglobinbanden ist zu erkennen, wobei eine Schulterbildung im Bereich der Bilirubinbande auftritt. Neben diesen besonders auffälligen Remissionsänderungen sind für die Auswertung der gesamte Spektrungsverlauf von Bedeutung.

In Fig. 3 sind die Absorptionsspektren von Bilirubin und Oxyhämoglobin im Wellenlängenbereich 400 nm bis 600 nm dargestellt. Die Wellenlängen der Absorptionsmaxima unterscheiden sich deutlich und bestimmen den Bereich, der für die Auswertung von besonderer Bedeutung ist. Die Transformation und rechnerische Auswertung der Spektren erfolgt wie oben ausgeführt. Als Ergebnis wird das berechnete Hämatomalter bzw. die Aufforderung zur sofortigen Wiederholung der Messung angezeigt. Fig. 4 zeigt den kreuzvalidierten Zusammenhang von berechneten und tatsächlichen Hämatomalter für ein Hämatom. Als Grundlage der Auswertung dienten die in Fig. 2 dargestellten Spektren. Die durchgezogene Linie entspricht einem idealen Zusammenhang, die unterbrochene Linie stellt die Gerade nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate dar.

Bezugszeichenliste

1 Halogenlampe

2 Glasfaserbündel
 3 Diodenarray-Spektrometer
 4 rechentechnische Auswerteeinheit
 5 Meßkopf
 6 Hautzone

5

Patentansprüche

1. Verfahren zur Bestimmung der Entstehungszeit von Hämatomen, **dadurch gekennzeichnet**, daß spektralfotometrische Meßdaten, vorzugsweise aus den Randzonen des Hämatoms, im Spektralbereich von ca. 400 nm bis ca. 1000 nm auf die spektralen Anteile des Hämoglobins und seiner Abbauprodukte, insbesondere Bilirubin und weitere Metabolite des Hämoglobins, ausgewertet werden und daß diese spektralen Anteile als Maß für die Altersbestimmung des Hämatoms durch Vergleich mit Referenz-Meßdaten von Hämatomen mit bekanntem Entstehungszeitpunkt herangezogen werden. 10
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die spektralen Anteile des Hämoglobins und seiner Abbauprodukte über an sich bekannte multivariate Kalibrierungsmethoden ermittelt werden. 15
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß zum Zweck der Eliminierung des Einflusses individueller Eigenschaften der Hautstelle am Hämatom zusätzlich äquivalente spektralfotometrische Meßdaten von mindestens einer dem Hämatom benachbarten unversehrten Hautstelle ausgewertet werden, daß aus den spektralfotometrischen Meßwerten am Hämatom sowie an der benachbarten unversehrten Hautstelle der Quotient mit nachfolgender Logarithmierung gebildet wird und daß die Entstehungszeit des Hämatoms ausgehend von diesen korrigierten spektralfotometrischen Meßwerten ermittelt wird. 20
4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß zur Reproduzierbarkeit der Hämatomaltersbestimmung spektralfotometrische Meßdaten von mehreren Stellen im Hämatom und äquivalent dazu von mehreren Stellen der dem Hämatom benachbarten und unversehrten Hautstellen ausgewertet werden, daß für jede dieser lokalen Meßergebnisse jeweils separate Altersbestimmungen durchgeführt werden und daß die Ergebnisse dieser separaten Altersbestimmungen zur Ermittlung der Entstehungszeit des Hämatoms miteinander verglichen werden. 25
5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die separaten Altersbestimmungen jeweils mehrfach, vorzugsweise mindestens dreifach, durchgeführt werden. 30

Hierzu 2 Seite(n) Zeichnungen

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -

Fig. 1

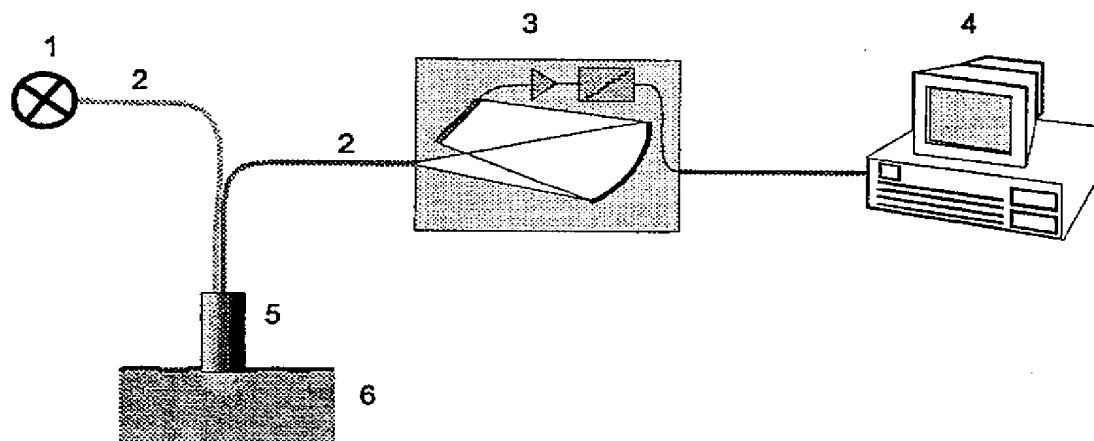


Fig. 2

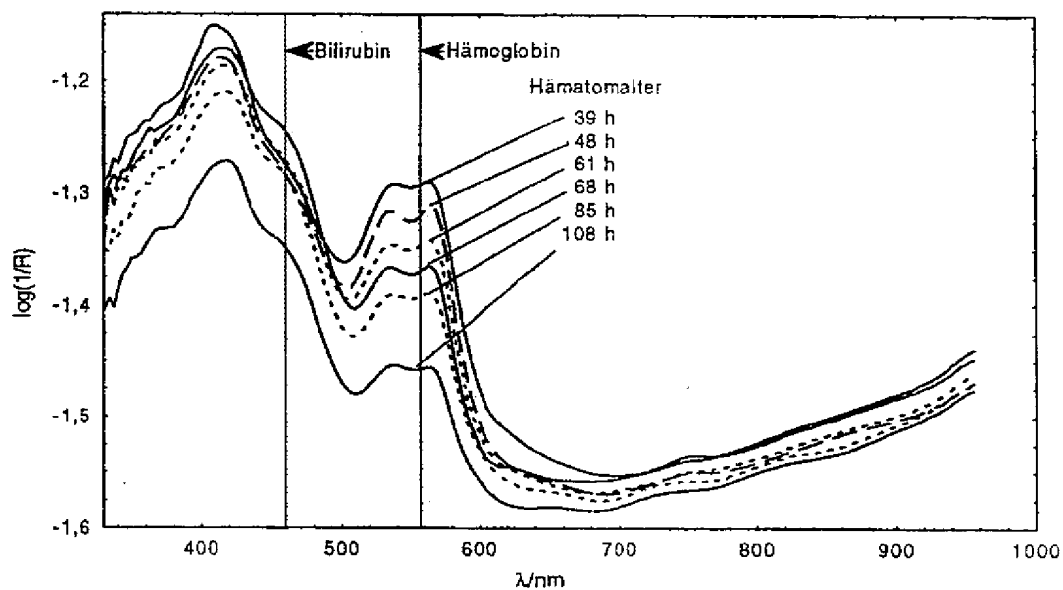


Fig. 3

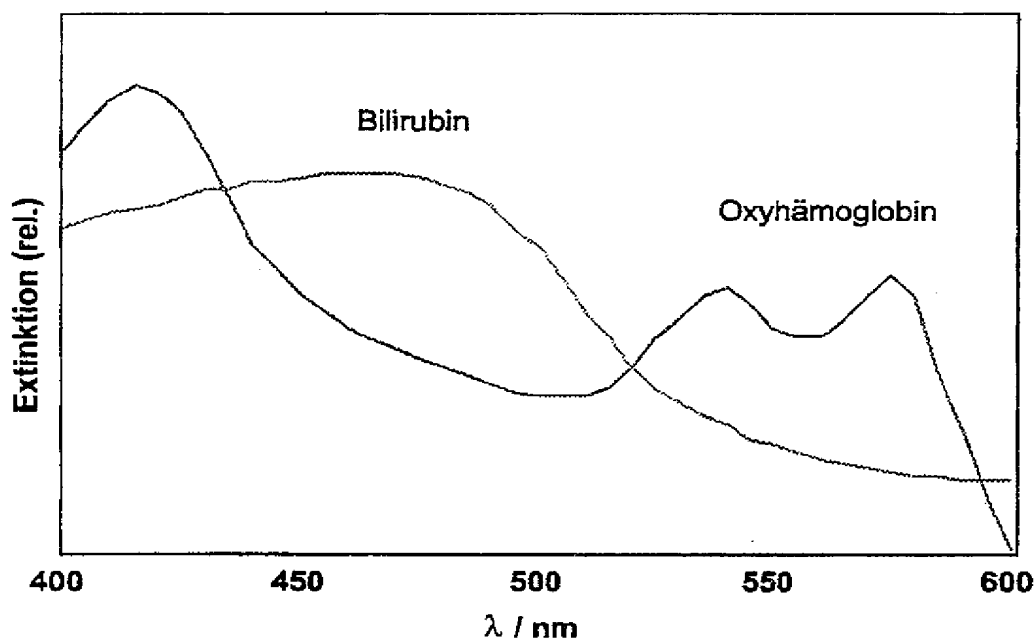


Fig. 4

